Aus dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart
(Vorstand: Prof. Dr. H. Siegmund)

STANFORD UNIVERSITY
MAR
1938
LIBRARY
Lane Medical Library

Über die autochthone Nierenvenenthrombose, insbesondere bei Amyloidnephrose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Karl-Eugen Rüger
aus Stuttgart.

1 9 3 6
Bernhard Sporn, Buchdruckerei und Verlag
Zeulenroda

Dekan: Prof. Dr. Dold

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Dietrich

Tag der mündlichen Prüfung 20. 12. 1935

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen

Meinen lieben Eltern!

Die Frage der Nierenvenenthrombose ist schon seit langer Zeit den Pathologen bekannt und immer wieder taucht in pathologisch-anatomischen, wie klinischen Zeitschriften die Beschreibung eines oder mehrerer Fälle von Thrombose der Nierenvene auf, ohne daß dieser Fragenkomplex, der mancherlei Eigenheiten aufzuweisen hat, einer eingehenden, zusammenhängenden Untersuchung und Klärung unterzogen worden wäre:

Virchow zählt die Nierenvenenthrombose zu den Kompressionsthrombosen, ihre Entstehung wird in älteren Arbeiten hauptsächlich durch die marantische Genese erklärt, während in den neueren Arbeiten die Grundlage der Thrombosenentstehung in örtlichen Schädigungen, bzw. Gefäßwandreaktionen an den Nierenvenen gesehen wird; besonders, was die doppelseitig und selbständig entstandene Nierenvenenthrombose der Säuglinge und Kleinkinder betrifft, hat man es mit Endothel- und Gefäßwandschädigungen in dem Wurzelgebiet der Nierenvene bei Infektionskrankheiten, Diphterie, schweren Ernährungsstörungen dieses Alters zu tun. Von dort als Wurzel läßt sich die Thrombose in die größeren Astvenen und das Stammgebiet der Nierenvene verfolgen (alle 4 Fälle von Schröder[8]). Im Gegensatz zu diesen, im Kindesalter auftretenden und im venösen Wurzelgebiet beginnenden häufigen Thrombosen stellen sie beim Erwachsenen eine Seltenheit dar, da bei diesen die Thrombosen fast ausschließlich im Bereiche des Stammes der Nierenvene beginnen (beide Fälle von Schauwecker[7]). Nicht Erwähnung sollen hier weder die sekundär durch retrograde Embolie aus der Vena cava inferior entstandenen Nierenvenenthrombosen, noch die Phlebitiden und Thrombosen der Vena renalis im Gefolge einer Pyelonephritis oder eines Nierenabszesses finden.

Im klinischen Schrifttum der letzten 10 Jahre über die Frage der Nierenvenenthrombose sind immer wieder von Zeit zu Zeit tödlich verlaufene Urämien bei Amyloidnephrosen beschrieben worden, bei deren Autopsie sich eine Thrombose der Vena renalis herausstellte, so 1924 von Rosenberg und Munter[6]) ein Fall bei Lungentuberkulose, 1931 von Zadek[12]) ein Fall von chronisch schleichender Infektarthritis und wiederum von Rosenberg[5])

2 von 11 azotämischen Fällen bei Amyloid, die beide durch die Komplikation einer „ein- oder doppelseitigen" Nierenvenenthrombose endeten. Von Seite der Pathologen wurden in dieser Zeit 3 Fälle bei Amyloid bekannt, und zwar durch Schröder[8]) 1926, der eine Thrombose bis zur Vena cava inferior beobachtete, Nishii[4]) 1928 und durch Schauwecker[7]) 1929 auch noch ein Fall von doppelseitiger Thrombose bei Amyloidnephrose. Es scheinen ausnahmslos Thrombosen bestanden zu haben, die doppelseitig in den Nieren auftraten, und die, ebenso wie die ohne Amyloid, beim Erwachsenen ihre Entstehung im Stammgebiet der Nierenvene mit Aufsteigen nach dem Wurzelgebiet hatten.

Was die Zirkulationsstörungen im Nierenparenchym bei eingetretener Nierenvenenthrombose betrifft, so sind die Befunde der einzelnen Autoren ziemlich uneinheitlich. Oft waren die Störungen so geringfügig, daß eine Thrombose in den Nierenvenen nur als zufälliger Nebenbefund entdeckt wurde (Cohnheim zitiert nach Fahr[1]), während wiederum andere Autoren schwere Nekrosen des Organs mit Blutungen, Oedem und schwersten Veränderungen des Marks (nach Fahr[1]) beobachteten. Für die Nierenfunktion bei veränderten Kreislaufbedingungen ist wohl wesentlich, ob die Möglichkeit eines Kollateralkreislaufes besteht und ob dieser rasch erfolgen kann; weiter ist wichtig, ob die Thrombose plötzlich einsetzt, und wo sie die Venen, am Stamm oder in den feinsten Aesten, verschließt. Erst unter Berücksichtigung dieser verschiedenen Möglichkeiten kann eine Klärung der Beeinträchtigung der Nierentätigkeit und des rasch erfolgten Todes erbracht werden; denn eine, in den feinsten Venenästen vollkommen verstopfte Niere wirl viel rascher zu einer organischen Veränderung der sekretorischen Elemente führen und klinische Symptome machen, als eine im Venenstamm thrombosierte, bei der ein Kollateralkreislauf durch die Kapselvenen eher eintreten kann.

Diesen von klinischer, wie pathologisch-anatomischer Seite gemachten Beobachtungen von tödlich verlaufenen doppelseitigen Nierenvenenthrombosen bei Amyloidnephrose möchte ich drei weitere Fälle anreihen.

Fall 1: H. M. 71 Jahre alte Frau. Die klinische Diagnose lautete: Allgemeine Atherosklerose, Myodegeneratio cordis, bei Kyphoskoliose, wahrscheinlich auf tuberkulöser Grundlage, Kreislaufinsufficienz, Nephrose. Blutdruck: 105/65. Urin: Eiweißausscheidung 10—12 mg%. Blutkörperchensenkungsreaktion: 94/25. Tod im urämischen Coma.

Die Sektion ergab: Lipoidnephrose und Amyloidose der Nieren, Leber und Milz, Thrombose der Nierenvenen. Mikroskopisch: An den typischen Stellen schwere Amy-

loidose, reichlich geronnenes Eiweiß und Leukocyten in den Harnkanälchen. Verkalkte Thromben beiderseits in den Nierenvenen, die sich bis zu den Interlobarvenen erstrecken.

Fall 2: K. K. 23jähriges Mädchen. Seit dem 6. Lebensjahr Coxitis tuberculosa und offene Füße. Bronchialkatarrh mit 12 Jahren. Mit 19 Jahren trat eine Nierenentzündung auf. Oedeme gingen nach salzfreier Diät zurück. Die klinische Diagnose wurde gestellt auf: Lungen- und Hauttuberkulose, Nephrose. Nach 3 Jahren kommt Patientin erneut in Krankenhausbehandlung. Die damalige Diagnose lautete Lungentuberkulose, Amyloidnephrose; Eiweißgehalt im Urin: 2,5 mg %. Nach vorübergehender Besserung wird das Allgemeinbefinden immer schlechter; Albumen im Harn steigt auf 12 mg %. 3 Wochen vor dem Exitus klagt Patientin über starke Schmerzen in der Nierengegend. Verdacht eines paranephritischen Abszesses bestätigt sich durch Punktion n i c h t. Der Reststickstoff steigt auf 121,8 mg %. dann auf 150 mg %, die Eiweißausscheidung bis auf 14 mg %, der Blutdruck beträgt 110/50. Exitus im urämischen Coma.

Die Sektion ergab: Tuberkulose beider Lungen, des Darms, Peritoneums, Milz und Tube. Amyloidose der Nebennieren, Leber, Darm. Verfettung der Leber und Nebennieren, Nierenvenenthrombose. Mikroskopisch: Mäßige Amyloidose der Nieren, organisierte Thromben in den Vv. arciformes, Vv. interlobares und Vv. renales.

Fall 3: Klinische, wie pathologisch-anatomische Diagnose ist unbekannt. Makroskopisch: Schwere Amyloidose der Nieren und doppelseitige Nierenvenenthrombose. Mikroskopisch: Sämtliche größeren und kleineren Aeste der Nierenvenen sind bis zu den Venae arciformes thrombosiert und verkalkt. Reichlich Zylinder von homogenem Aussehen in den Harnkanälchen.

In Fall 1 und 2 und wahrscheinlich auch in Fall 3, wo keine Krankengeschichte mehr vorhanden ist, liegen Amyloidosen vor, die sich im Verlaufe einer chronischen Tuberkulose einstellten und in einem urämischen Coma und einer doppelseitigen Nierenvenenthrombose endeten. Die Thromben verstopfen sämtlich das Hauptstammgebiet mit anschließendem Aufsteigen in das Wurzelgebiet bis zu den Vv. arciformes. Stromaufwärts sind in den Vv. interlobulares noch keine richtigen Thromben nachzuweisen, nur Stauungszustände, die im Gebiet der Venulae rectae am stärksten auffallen, da-

gegen in den Venae stellatae geringer sind. Der Bau der Blutpfröpfe gleicht dem eines gleichmäßigen Abscheidungsthrombus. Sämtliche Thromben sind längst organisiert und weisen Verkalkungen auf.

Um nun die Entstehungsbedingungen einer doppelseitigen und selbständigen Thrombose näher charakterisieren zu können, möchte ich zuerst die bekannten Bedingungen aufzählen, die bei der Entstehung menschlicher Thromben begünstigend aufgefaßt werden:

1) die Veränderung der Blutströmung,
2) die Veränderung der Gefäßwand und
3) die Veränderung der Blutbeschaffenheit.

1) Obwohl in alten Arbeiten die Ansicht vorherrschend ist, daß die Nierenvenenthrombose auf der Grundlage einer marantischen Kreislaufstörung entstanden ist und diese längst verlassen ist, muß man doch die an sich ungünstigen Zirkulationsverhältnisse, den Gefäßverlauf, das Aufgehen der Arterien in die Kapillaren erst in den Vasa efferentia nach Austritt aus dem Glomerulus, in Betracht ziehen. Auch die Grundkrankheiten, bei denen sich das Amyloid bildet, meistens langwierige Tuberkulosen, Gelenkseiterungen, die den Patienten ganz allmählich konsumieren und wie in einem dieser Fälle eine Myodegeneratio cordis und Atherosklerose, sind nicht außer Acht zu lassen, da durch ihr Vorhandensein allein, insbesondere in der Zeit vor dem Exitus, der allgemeine Kreislauf schwer darniederliegt.

Die Zirkulation in der Amyloidniere ist hauptsächlich in den Glomeruli erschwert, wo die Kapillarschlingen schollig amyloid degeneriert sind, wodurch das Durchtreten der Blutkörperchen behindert ist, weiter in den kleineren Nierengefäßen, Artt. interlobulares und Vasa afferentia, in deren Wandungen Amyloidsubstanz abgelagert ist und deren Kontraktionszustand ebenfalls dadurch schwerer von statten gehen wird; doch dürfte diesen mechanischen Kreislaufstörungen gegenüber den übrigen Entstehungsbedingungen weniger Bedeutung zukommen, da eine Nierenvenenthrombose auch ohne das Vorhandensein von Amyloidnephrose nicht selten auftritt.

Frühere Autoren wiesen auf den Einmündungswinkel der Nierenvenen in die V. cava hin, auf den Verlauf der li. Nierenvene über die Wirbelsäule und die pulsierende Aorta; diese Umstände können wohl bei einer einseitigen, in der linken Niere entstandenen Thrombose begünstigend angesehen werden, jedoch scheiden diese Momente bei den in der re. Niere liegenden Thrombosen und den doppelseitigen, wie in den beschriebenen Fällen, aus.

Tierversuche beim Kaninchen (nach Nishii[4]) ergaben, daß bei vollständiger Unterbindung der Nierenvene eine Zirkulationsstörung eintritt, die durch einen Kollateralkreislauf über die Vv. suprarenales, Vv. phrenicae, Vv. lumbales u. Vv. spermaticae nicht

ausgeglichen werden kann. Die Niere verfiel in kurzer Zeit der Nekrose, während die Behinderung des venösen Kreislaufs beim Kaninchen gut vertragen wird, und die Niere dabei nur geringfügige Veränderungen aufweist.

Beim Menschen ist ja das Auftreten einer einseitigen Nierenvenenthrombose, bei deren Bestehen, und einer anderseitigen gesunden Niere, das kranke Organ entfernt wird, keine Seltenheit. Andererseits wurden schon Fälle von Nierenvenenthrombose angenommen, bei denen es zu keiner Operation kam und sich der Kranke wieder erholte. In der Gesamtliteratur aber ist als längste Zeit [3]) zwischen dem Auftreten der Symptome, die für Nierenvenenthrombose sprechen, Schmerzen im Kreuz, Hämaturie u. a., und dem nachher erfolgten Tode eine Zeitspanne von 13 Tagen angegeben worden. Interessant ist Fall 2 insofern, als die Zeit vom Auftreten der eindeutigen, starken Schmerzen in der rechten Nierengegend bis zum Tode durch Urämie 20 Tage beträgt, also um 7 Tage länger als die in der Literatur bekannte längste Zeit des von Moxon [3]) beschriebenen Falles von nur 13 Tagen.

2) Die Ursache einer autochthonen Nierenvenenthrombose im Säuglingsalter scheint in Ernährungsstörungen zu liegen, während die im Wurzelgebiet der Nierenvenen primär entstandenen Thrombosen im Kindesalter auf allgemeininfektiöse Vorgänge und dadurch entstandene örtliche Schädigungen der Gefäßwand zurückgeführt werden müssen. Es liegen meist bei letzteren Diphterie, Pyelonephritis, infektiöse Krankheiten, Chlorose u. a. zugrunde. Doch scheinen beim Erwachsenen, bei dem die Thrombose im Stammgebiet der V. renalis auftritt, insbesondere beim Vorhandensein einer Amyloidnephrose, wie die Fälle von Schröder[8]), Schauwecker[7]) und die oben beschriebenen zeigen, weniger Endothelveränderungen vorzuherrschen und toxisch-infektiöse Einflüsse in den Hintergrund zu treten. Auch Schröder findet in seinem Fall 7 von Thrombose beider Nierenvenen bei Amyloidose der Niere, der einen verkalkten Thrombus in den größeren Venen zeitigt und bei dem die kleineren Nierenäste frei waren, „keine besondere" Intimareaktion. In allen 3 eigenen Fällen war von einer Endothelveränderung, oder einer Wandschädigung in den kleinsten Venen der Rinde und des Marks, noch in den größeren Ast- und Stammvenen nirgends etwas nachzuweisen. Diese Veränderungen werden wohl dadurch dem Auge entgangen sein, daß die Organisation der Thromben schon längst im Gange war, da ja außerdem schon massige Kalkinkrustationen in manchen Blutpfröpfen nachzuweisen waren. Solche endophlebitischen Reaktionen dürften nur an einem frischen Fall von Nierenvenenthrombose zu sehen sein.

3) Im menschlichen Blutplasma [9]) sind normalerweise Eiweißkörper enthalten, deren isoelektrischer Punkt bei einer weit höheren pH-jonenkonzentration, als sie das strömende Blut aufweist, liegt. Die anderen Haupteiweißkörper des Blutplasmas, die ihren isoelektrischen Punkt bei einer dem strömenden Blute näheren pH-jonenkonzentration haben, treten dagegen zurück. Da die Eiweißkörper des Blutes Eiweißsalze bilden und als solche als Anjonen dissoziieren, werden diese eine umso größere negative Ladung tragen, je mehr sich ihre pH-jonenkonzentration vom isoelektrischen Punkt nach der alkalischen Seite entfernt. Dadurch, daß nun die Haupteiweißkörper im Blut normalerweise eine stark negative Ladung besitzen, werden die darin aufgeschwemmten Formelemente, wenn diese ebenfalls eine elektronegative Ladung tragen, so lange sich nicht annähern, als eine genügend große elektrostatische Abstoßung dies ermöglicht und eine Agglutination verhindert.

Normalerweise [11]) schwanken die Werte für das Gesamteiweiß im Blut um 8,0 g %, für Fibrinogen um 0,25 g %, für Globulin um 2,5 g % und für das Albumin um 5,0 g %, sodaß das normale Verhältnis der Bluteiweißkörper sich wie 4 : 35 : 62 verhält.

Unter abnormen Bedingungen ändert sich aber die Ladung der Eiweißkörper, indem infolge gesteigerter Zellmauserung solche mit einem der aktuellen Blutreaktion nahen isoelektrischen Punkt auftreten und damit die Abstoßungskraft abgeschwächt wird und die Tendenz zur Agglutination wächst. Diese Anreicherung schwach negativ aufgeladener bis elektrisch nahezu neutraler Kolloide (Globulin und Fibrinogen) setzt die verhältnismäßig große elektronegative Ladung der Blutplättchen herab, vermindert ihre wechselseitige elektrostatische Abstoßung und schafft die Voraussetzung für eine Spontanagglutination und eine Thrombose.

Starlinger und Winands [10]) haben nun in ihren Untersuchungen über das Verteilungsverhältnis der zirkulierenden Eiweißkörper u. a. für die Amyloidnephrose festgestellt, daß die Werte für das Gesamteiweiß, ebenso die einzelnen Eiweißkörper eine ziemliche Aenderung erfahren und zwar ist das Gesamteiweiß sehr stark erniedrigt, Fibrinogen absolut und relativ vermehrt, ebenso das Globulin; Albumin absolut und relativ stark vermindert. Je umfangreicher die Oedeme sind, desto ausgeprägter sind die Veränderungen und Verschiebungen.

Eine andere Begleiterscheinung, die Blutkörperchensenkungsreaktion, die als Folge einer Anreicherung der schwach negativen Eiweißkörper, des grobdispersen Globulins und Fibrinogens [Fahräus, Starlinger [9]), [10])] beschleunigt und bei der Nephrose in höchstem Maße vorhanden ist, geht obigen Untersuchungsergebnissen parallel.

In dieser Hinsich sind auch die Untersuchungen Letterers [2]) erwähnenswert, der das Auftreten des Amyloids in einer Antigenantikörperreaktion sieht, bei der das Vorhandensein des Globulins und Fibrinogens eine wichtige Rolle spielt.

In Fall 1 und 2 ergibt die Krankengeschichte hohe Eiweißwerte von 10—12—14 mg % im Urin. Mit diesen dauernd großen Eiweißverlusten, die durch die Niere ausgeschieden werden, geht die bekannte Erniedrigung des Gesamteiweißes im arteriellen, wie venösen System einher. Diese wird wohl im venösen Nierenvenenblut noch viel geringere Werte an Gesamteiweißkörpern aufweisen und es wäre nicht uninteressant, wenn es gelänge, Vergleiche zwischen dem allgemeinzirkulierenden und dem venösen Blut der Niere in dieser Hinsicht anzustellen. Ebenso dürften die Verhältniszahlen von Fibrinogen-Globulin: Albumin im Nierenvenenblut noch viel ungünstiger für den Albuminwert ausfallen, als es die Verhältnisquote im zirkulierenden Blut angibt.

Durch diese Vermehrung von schwach negativ bis neutral aufgeladenen Kolloiden, die starke Verminderung der Albumine wird gerade in der Nierenvene die Voraussetzung geschaffen, die genügt, um die elektronegative Ladung der Thrombocyten herabzusetzen. Damit schwindet das elektrische Abstoßungsvermögen der Blutplättchen und die Bedingungen zu einer Spontanagglutination und Thrombose der Nierenvene sind beim Hinzutreten auslösender Faktoren gegeben.

*Zusammenfassung: *)*

Das Zustandekommen der doppelseitigen, selbständigen Thrombose im Wurzelgebiet der Nierenvene bei der Amyloidnephrose läßt sich weniger auf örtliche Endothel- oder Gefäßwandveränderungen, oder auf mechanische Behinderungen des Blutkreislaufs in der Niere zurückführen, als auf Veränderungen und Verschiebungen im Eiweißkörpergehalt des Blutes der Nierenvene; doch dürfen obige Momente als begünstigende und auslösende Faktoren nicht außer Acht gelassen werden.

Durch die eindeutigen Ergebnisse der Untersuchungen von Starlinger und Winands [10]) ist festgestellt, daß beim Vorhandensein einer Amyloidnephrose mit der riesigen Eiweißaus-

*) Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden schon auf der Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft (Verhandlungen der Deutsch. Path. Ges. Band 1935, St. 282) in Gießen 28.—30. 3. 1935 von Herrn Prof. Siegmund zum Vortrag gebracht.

scheidung eine Verarmung des Blutes an Eiweißkörpern und eine Verteilungsänderung der Kolloide im zirkulierenden Blut einhergeht.

Da nun diese Verhältniszahlen, die im zirkulierenden Blut für eine Thrombose im Venensystem schon als genügende Grundlage angesehen werden können, im abströmenden Nierenvenenblut nach Abgabe der Eiweißkörper an den Harn aber noch günstiger für das Auftreten der Thrombose der Vena renalis lauten werden, ist es naheliegend, für die doppelseitige, selbständige Nierenvenenthrombose bei der Amyloidniere die Verschiebung der Blutkolloide zur Erklärung heranzuziehen.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Siegmund, für die freundliche Ueberlassung dieser Arbeit zu danken.

Ehrenwörtliche Versicherung.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Abhandlung selbständig ohne fremde Beihilfe verfaßt habe.

Karl-Eugen Rüger.

Literaturnachweis.

1) Fahr: Kreislaufstörungen in der Niere, Henke-Lubarsch's Handbuch der spez. path. Anat.- u. Histologie 6,1. Ueber totale Nekrose beider Nieren nach Thrombose der Nierenvenen, Diss. Gießen 1903.
2) Letterer: Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids, Virch. Arch. 293, Heft 1,34.
3) Moxon: Trans. path. Soc. 20,227 (1869).
4) Nishii: Ueber die Veränderungen der Kaninchenniere bei Behinderung des venösen Abflusses. Ziegl. Beitr. 82, 1929, 1, S. 112.
5) Rosenberg: Amyloidniere, Klinik, Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr. 3,99.
6) Rosenberg u. Munter: Dtsch. med. Wschr. 1924, Nr. 6.
7) Schauwecker: Ueber Nierenvenenthrombose. Ein Fall mit Gasbildung in der Niere bei Pyelonephritis u. Diabetes. Ein Fall bei Amyloidniere, Virch. Arch. 274, St. 197.
8) Schröder: Ueber Thrombose der Nierenvenen, Virch. Arch. 262, St. 634.
9) Starlinger u. Sametnik: Ueber die Entstehungsbedingungen der spontanen Venenthrombose, Klin. Wschr. 1927, Nr. 27.
10) Starlinger u. Winands: 1500 Wägeanalysen der Hauptfraktionen der zirkulierenden Eiweißkörper bei verschiedenen Krankheiten, Zeitschr. f. exp. Path. 1929.
11) Volhard: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 5 u. 6.
12) Zadek: Urämie bei Amyloidniere, Klin. Wschr. 1931, Nr. 26, St. 1205.

Lebenslauf.

Als Sohn des Oberpostinspektors Friedrich Rüger und seiner Ehefrau Emma, geb. Camerer am 20. 12. 1911, als drittes von sieben Kindern zu Stuttgart geboren, trat ich Herbst 1918 in die Elementarklasse der Rosenbergrealschule ein, besuchte von Herbst 1920 ab die Vorklasse des Dillmannrealgymnasiums Stuttgart, dessen sämtliche Klassen ich ohne Unterbrechung durchlief, bis ich Februar 1930 daselbst die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich an der Universität zu Tübingen Sommersemester 1930, wechselte Wintersemester 1931 an die Kieler Universität, an der ich Juli 1932 die ärztliche Vorprüfung bestand.

In den klinischen Semestern studierte ich an den Universitäten in Wien, Tübingen, München, Wien und Tübingen, woselbst ich im Dezember 1935 das ärztliche Staatsexamen beendete.

Karl-Eugen Rüger.